Harnstoffuntersuchungen

nach Ammoniumlaktatbelastung mit und ohne Zugabe von Ornithin am lebenden menschlichen Organismus

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

ALEXANDER RUST

aus Celle in Hannover

Tag der Promotion: 15. Oktober 1935

BERLIN 1935

Neuland-Druck, vorm. Druckerei Studentenwerk, Berlin N 24

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Dekan: Prof. Dr. med. KAPFHAMMER

Referent: Prof. Dr. med. KAPFHAMMER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aufgabestellung.

Durch die Untersuchungen von Hans Adolf Krebs und Kurt Henseleit über die Harnstoffbildung im Tierkörper ist erwiesen, daß die Geschwindigkeit der Harnstoffsynthese in der Leber aus Ammoniak durch Zugabe von Ornithin stark gesteigert wird. Es lag nun nahe, zu untersuchen, ob auch im menschlichen Organismus durch Untersuchungen am lebendigen Menschen die Harnstoffausscheidung nach Verabreichung von Ammoniumlaktat mit Ornithin schneller erfolgt als ohne Ornithin.

Methode.

Nur an solchen Patienten wurden die Versuche vorgenommen, bei denen eine Nieren- oder Leberkrankheit mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Die Untersuchungen wurden so vorgenommen, daß der Urin alle halbe bezw. eine Stunde von den Patienten genommen wurde, die zur gleichmäßigen Ausscheidung in diesen Halb- bezw. Ganzstundenportionen $^1/_4$ Liter Wasser oder Sprudel tranken. Die Patienten blieben nüchtern und die erste Nachtportion wurde weggeschüttet. Nach zwei halben oder zwei Einstundenportionen bekamen die Patienten die Versuchsflüssigkeit zu trinken. Diese bestand zunächst aus 10 ccm einer 63%igen Lösung Ammoniumlaktat in $^1/_4$ Liter Wasser, dann mit Zugabe von Ornithin, dessen Konzentration $^1/_{100}$ mg % betrug. Zum Schluß wurde die dreifache

Menge Ammoniumlaktat mit der dreifachen Menge Ornithin gegeben. Die Versuche wurden an Patienten und an der eigenen Person mit eiweißfreier und gewöhnlicher Nahrung gemacht. Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, wurde zunächst an fleischfrei und mit gewöhnlicher Nahrung ernährten Patienten in Halbstundenportionen die Harnstoffausscheidung gemessen.

Die Harnstoffbestimmungen erfolgten mit der Urease-Methode und der manometrischen Apparatur von Warburg. Die genaue Beschreibung dieser Methode findet sich in Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 210, Heft 1 und 2, in der Arbeit von K r e b s und H e n d e l e i t „Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper". Die Ammoniakbestimmungen wurden mit dem Apparat von Parnas ausgeführt (ebenda). Die besten Resultate wurden bei einer Destillation von 0,5 ccm des 1 : 20 verdünnten Urins gewonnen. Die Messung geschah kolorimetrisch.

Experimenteller Teil.

Aus der Schilderung der Versuchsanordnung im vorangehenden Teil ergibt sich für den experimentellen eine Teilung in folgende drei Arten von Versuchen:

1. Die Bestimmung der Harnstoffauscheidung bei fleischfreier und bei gewöhnlicher Kost (Standardwert).
2. Bestimmung der Harnstoffausscheidung nach Belastung mit Ammoniumlaktat.
3. Bestimmung der Harnstoffausscheidung nach Belastung mit Ammoniumlaktat und Zusatz von Ornithin.

Da es sich um einen Vergleich der Geschwindigkeit der Harnstoffausscheidung handelt, wurden, soweit es möglich war, die Ammoniakbelastungen mit und ohne Zugabe von Ornithin an ein und derselben Person ausgeführt.

Versuch 1.

Patientin D. Eiweißfreie Kost. 20. Mai 1932.

Zeit	Urinmenge in ccm	Harnstoffmenge g
9	103	0,279
9.30	205	0,156
10	288	0,187
10.30	233	0,264
11	249	0,260

Versuch 2.

Selbstversuch. Eiweißfrei ernährt. 23. Mai 1932.

Zeit	Urinmenge ccm	Harnstoffmenge g
8	148	0,261
8.30	348	0,311
9	392	0,266
9.30	346	0,291
10	349	0,228

Versuch 3.

Patientin J. Gewöhnliche Kost. 30. Mai 1932.

Zeit	Urinmenge ccm	Harnstoffmenge g
9	213	0,470
9.30	305	0,668
10	245	0,629
10.30	237	0,597
11	224	0,623

Es ergibt sich also bei gleichmäßiger Wasserzufuhr eine annähernde Konstanz der ausgeschiedenen Harnstoffmengen, die bei eiweißfreier Kost um 0,2 g, bei gewöhnlicher Nahrung zwischen 0,4 und 0,66 g liegen.

Versuch 4.

Patientin M. Fleischfrei ernährt. Belastung mit 10 ccm Ammoniumlaktat. (Konzentration: 63%ige Lösung in 1/4 Liter Wasser.) 27. Juli 1932.

	Zeit	Urinmenge ccm	Harnstoffmenge g
	9.30	25	0,360
	10	245	0,400
	10.30	247	0,468
Belastung			
	11	157	0,415
	11.30	33	0,477
	12	123	0,701
	12.30	240	0,492
	1	318	0,470
	1.30	282	0,557
	2	300	0,492

Die Durchschnittsmenge der Halbstundenportionen vor der Verabreichung des Ammoniumlaktats beträgt 0,409 g. Ihr gegenüber ist nach Zufuhr von Ammoniumlaktat in 3 1/2 Stunden 0,741 g Harnstoff mehr ausgeschieden, unter der Hälfte der errechneten Harnstoffmenge von 1,8 g aus 1 g Ammoniak, das 10 ccm Ammoniumlaktat entspricht. In dem vorangehenden Versuch wie auch in Selbstversuchen konnte demnach kein wesentlicher Anstieg der Harnstoffmenge festgestellt werden. Anscheinend wird im stickstoffarmen Organismus der zugeführte Stickstoff retiniert.

Um zu sehen, ob das Amoniumlaktat bei den mit eiweißfreier Kost ernährten Patienten als Ammoniak ausgeschieden wird, wurde der Ammoniakgehalt nach der Methode von Parnas kolorimetrisch bestimmt. Die Werte lagen innerhalb der Fehlergrenze der Methode.

Die Untersuchungen wurden weiterhin an Patienten, die mit gewöhnlicher Kost ernährt wurden, fortgesetzt.

Versuch 5.

Patientin M. Belastung: Ammoniumlaktat 10 ccm und Ornithin 1/100 mg. 9. Oktober 1932 und 12. Oktober 1932.

	Zeit		Urinmenge ccm		Harnstoffmenge g	
	mit Amm.	mit Amm. u. Ornith.	mit Amm.	mit Amm. u. Ornith.	mit Amm.	mit Amm. u. Ornith.
	7	7	340	32	0,580	0,520
	8	8	404	311	0,522	0,684
Belastung						
	9	9	153	204	0,500	1,244
	10	10	369	264	1,019	1,160
	11	11	469	228	0,970	0,685

Nach Verabreichung von 10 g Amomniumlaktat einer 63%igen Lösung ist in der ersten Stunde kein Anstieg der Harnstoffausscheidung zu bemerken; dagegen ist in den nächsten beiden Stunden die Harnstoffmenge ungefähr auf das Doppelte gestiegen. Der Durchschnittswert vor der Verabreichung der Versuchsflüssigkeit beträgt 0,551 g übereinstimmend mit den Werten, die wir als Standard für gewöhnliche Kost bestimmt hatten. In 3 Stunden wird fast die Hälfte = 0,836 g des aus 1 g Ammoniak errechneten Harnstoffes ausgeschieden.

Die Durchschnittsmenge des nach der Ammoniumlaktatbelastung ausgeschiedenen Harnstoffs beträgt in der Stundenportion 0,829 g. (In 3 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge = 2,489 g : 3 = 0,829 g). Die Durchschnittsmenge des vor der Ammoniumlaktatbelastung ausgeschiedenen Harnstoffs beträgt in der Stundenportion 0,551 g. (In 2 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge = 1,102 g : 2 = 0,551 g). Der Vergleich beider Durchschnittswerte für die Stundenportion ergibt eine Zunahme der Harnstoffausscheidung um 0,278 g.

Bei Zugabe von Ornithin beträgt die Durchschnittsmenge des nach der Ammoniumlaktatbelastung ausgeschiedenen Harnstoffs in der Stundenportion 1,029 g. In 3 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge = 3,089 g : 3 = 1,029 g). Die Durchschnittsmenge des vor der Ammoniumlaktat-

belastung ausgeschiedenen Harnstoffs beträgt in der Stundenportion 0,602 g. (In 2 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge = 1,204 g : 2 = 0,602 g). Der Vergleich beider Durchschnittswerte für die Stundenportion ergibt eine Zunahme der Harnstoffausscheidung um 0,427 g. Sie ist also gegenüber der Zunahme der Harnstoffausscheidung, die ohne Zugabe von Ornithin erhalten wurde um fast das Doppelte vermehrt. Sehr wesentlich hat sich auch die Art der Harnstoffausscheidung geändert.

Der Harnstoffanstieg ist gleich in der ersten Stunde am größten, nimmt in den nächsten beiden Stunden ab und erreicht in der dritten Stunde seinen Ausgangswert.

Versuch 6.

Patientin E. Belastung: Ammoniumlaktat 30 ccm (63%ige Lösung) und Ornithin $^{3}/_{100}$ mg. 16. Oktober 1932 und 20. Oktober 1932.

Zeit	Urinmenge ccm		Harnstoffmenge g	
	mit Amm.	mit Amm. u. Ornith.	mit Amm.	mit Amm. u. Ornith.
7	57	222	0,550	1,240
8	248	338	0,650	1,250
Belastung				
9	329	153	2,150	1,650
10	155	65	1,150	0,930
11	150	169	2,250	2,770

Bei Belastung mit der dreifachen Menge Ammoniumlaktat und der dreifachen Menge Ornithin war das Verhalten des reinen Ammoniumlaktatsversuchs so wie bei den Versuchen mit 10 g Ammoniumlaktat ohne Ornithin. Dagegen war kein wesentlicher Unterschied gegenüber der Zugabe von Ornithin zu konstatieren.

Solche großen Mengen von Ammoniumlaktat und Ornithin zeigten sich für diese Versuche ungeeignet. Die besten

Vergleichswerte ergaben die Mengen von 10 g Ammoniumlaktat und $^1/_{100}$ mg Ornithin.

Ergebnis.

1. Die Harnstoffmenge bei einer eiweißarmen Nahrung beträgt bei den untersuchten Fällen 0,1 bis 0,3 g in der halbstündigen Urinmenge; in den meisten Fällen hielt sie sich um 0,2 g.

2. Die Harnstoffmenge bei gewöhnlicher Ernährung beträgt 0,4 bis 0,6 g in der Halbstundenportion.

3. Führt man eiweißfrei ernährten Patienten Ammoniumlaktat zu, so erscheint die berechnete Harnstoffmenge auch bei Zusatz von Ornithin nicht einmal zur Hälfte im Urin. Im stickstoffarmen Organismus wird demnach das zugeführte Ammoniumlaktat als Stickstoff retiniert.

4. Bei Verabreichung von 10 g Ammoniumlaktat ist der Anstieg der Harnstoffmenge in der ersten Stunde kaum oder nicht vorhanden. Bei 30 g Amomniumlaktat dagegen ist eine Zunahme nach der ersten Stunde deutlich. Bei beiden Mengen ist in den nächsten beiden Stunden der Anstieg anhaltend oder zunehmend, und nach 3 Stunden etwa die Hälfte ausgeschieden.

5. Bei Zugabe von Ornithin zu 10 g Ammoniumlaktat liegt der wesentliche Harnstoffanstieg in der ersten Stunde im Gegensatz zur Ammoniumlaktatbelastung ohne Ornithin. Weiterhin fallen in den darauffolgenden nächsten Stunden die Harnstoffmengen auf die Norm oder darunter ab. Auch ist die Ausscheidung quantitativ mit Ornithin größer.

Bei Zugabe von Ornithin zu 30 g Ammoniumlaktat war kein wesentlicher Unterschied gegenüber der reinen Ammoniumlaktatbelastung zu konstatieren.

Zusammenfassung.

Die Frage, ob Ornithin die Ausscheidung des zugeführten Ammoniumlaktats als Harnstoff beschleunigt, beant-

worten die Versuche mit 10 g Ammoniumlaktat und $^1/_{100}$ mg Ornithin dahin, daß mit Ornithin die Hälfte der berechneten Menge nach $1^1/_2$ bis 2 Stunden ausgeschieden wird, ohne Ornithin erst nach 3 Stunden.

LEBENSLAUF

Ich, Alexander Rust, bin am 6. Juni 1908 in Nowo-Alexandria bei Warschau als Sohn des deutschen Gymnasiallehrers Waldemar Rust geboren. Meine Jugend verbrachte ich in Deutschland, in Celle in Hannover, wo ich Ostern 1927 das humanistische Gymnasium mit der Reifeprüfung beendete.

Mit meinem medizinischen Studium begann ich im Sommersemester 1927 in Berlin, setzte es in Freiburg im Breisgau fort und legte dort im Herbst 1929 meine ärztliche Vorprüfung ab. In den klinischen Semestern war ich in Kiel, München, Berlin und zuletzt wieder in Freiburg wo ich im Sommer 1933 mein medizinisches Staatsexamen und meine Doktorprüfung bestand.

Diese Arbeit wurde in dem physikalisch-chemischen Laboratorium der Klinik von Professor T h a n n h a u s e r ausgeführt. Ihm möchte ich für die Übernahme dieser Arbeit, Herrn Privatdozent Dr. K r e b s für die Überlassung dieses Themas und für seinen ständigen Rat und seine Hilfe meinen Dank aussprechen. Dem Referenten dieser Arbeit, Herrn Prof. K a p f h a m m e r , bin ich für die freundliche Durchsicht und Korrektur zu ganz besonderem Dank verpflichtet.